

18.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 1 月 1 2 日  
Date of Application:

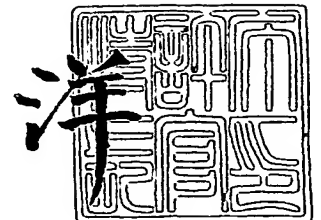
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 2  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 2 ]

出 願 人            第一製薬株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   1 月   6 日


特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 9 7 5 1

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P05161511  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
【氏名】 長澤 大史  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
【氏名】 佐藤 耕司  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
【氏名】 八木 努  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
【氏名】 木谷 泰夫  
【特許出願人】  
【識別番号】 000002831  
【氏名又は名称】 第一製薬株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 110000084  
【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所  
【代表者】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100068700  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 有賀 三幸  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100077562  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 高野 登志雄  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100096736  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100089048  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 浅野 康隆  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100101317  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 的場 ひろみ  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100117156  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 村田 正樹



【選任した代理人】  
【識別番号】 100111028  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 山本 博人  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 164232  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

1-メチル-4-ピペリドンを経アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることにより、2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、次いで、当該化合物をアルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法。

**【請求項 2】**

1-メチル-4-ピペリドンを経アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることを特徴とする、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法。

**【請求項 3】**

2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることを特徴とする、2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法。

**【請求項 4】**

アルキルリチウムがn-ブチルリチウムである請求項 1 記載の製造方法。

**【請求項 5】**

2級アミンがピロリジンである請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

**【請求項 6】**

アルカリ金属亜硝酸塩が亜硝酸ナトリウムである請求項 1 又は 3 記載の製造方法。

**【請求項 7】**

2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンと酸性化合物とからなる塩。

**【請求項 8】**

酸性化合物が臭化水素酸である請求項 7 記載の塩。

**【請求項 9】**

2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンと酸性化合物とからなる塩。

**【請求項 10】**

酸性化合物がp-トルエンスルホン酸である請求項 9 記載の塩。

**【請求項 11】**

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸と酸性化合物とからなる塩。

**【請求項 12】**

酸性化合物が塩酸である請求項 11 記載の塩。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】チアゾール誘導体の製造方法

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の中間体の製造方法に関する。

## 【背景技術】

【0002】

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸（以下、「化合物 (IV)」とする。）は、活性化血液凝固第X因子 (FXa) の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の製造中間体として重要な化合物であり（例えば、特許文献1及び2参照）、工業的に有用な製造方法が望まれている。

【0003】

これまでに、化合物 (IV) の製造方法としては、ピペリドン誘導体を硫化リンで処理し、チアゾール環を形成後、リチウムアルミニウムヒドリドにより5位にメチル基を導入し、2位をカルボン酸のリチウム塩とする方法が知られている（例えば、特許文献1参照）。また、保護アミノピリジンに導入したメルカプト基の環化後、ピリジン環を還元してカルボン酸のリチウム塩とする方法（例えば、特許文献2参照）や保護ピペリドンを経アミン存在下、硫黄粉末とシアナミドにより2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン（以下、「化合物 (II)」とする。）とし、臭化第二銅と亜硝酸アルキルで臭素化した後、ホルムアルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムにより5位にメチル基を導入し、得られる2-プロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン（以下、「化合物 (III)」とする。）をカルボン酸のリチウム塩とする方法も知られている（例えば、特許文献2参照）。

【0004】

しかしながら、上記の方法は、いずれも工業的規模において操作が困難な反応を含み、しかも保護・脱保護の工程を含むために工程数が多く、精製にクロマトグラフィーを使用するため、製造に長時間を要し、工業的な製造方法としては不利であった。また、リチウム塩として単離される化合物 (IV) は、非常に吸湿性が高く、取り扱いが困難であり、更に安定性を欠くため保存上問題がある。

【0005】

一方、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンは、1-メチル-4-ピペリドン（以下、「化合物 (I)」とする。）に臭素を反応させることにより得られることが知られている（例えば、特許文献3参照）。

【0006】

しかし、臭素は、取り扱いが困難で環境に対する負荷が大きく、工業的に不利である。更に、臭素化された化合物を一旦中間体として単離しなければならず、2工程を要する。

【0007】

また、化合物 (II) を臭化銅により臭素化して化合物 (III) を得る方法も知られているが（例えば、特許文献4参照）、等量以上の臭化銅を使用しなければならず、反応後に副生する銅塩の分離が困難であり、化合物 (III) の精製にはクロマトグラフィーを要するため、工業的には不利であった。

【0008】

【特許文献1】国際公開第01/62763号パンフレット

【特許文献2】国際公開第01/74774号パンフレット

【特許文献3】オランダ特許第6610324号明細書

【特許文献4】国際公開第92/07849号パンフレット

## 【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、安価な原料を用い、短工程かつ効率よく、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示す有用化合物の中間体の工業的製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、触媒量の2級アミンを使用することにより化合物 (I) から1工程で簡便に化合物 (II) を製造し、臭化銅を用いずに化合物 (II) から化合物 (III) を製造し、更には化合物 (II) ~ (IV) を酸性化合物で処理して、酸性化合物の塩として安定に単離することに成功し、並びにこれらの工程を組み合わせることにより、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示す有用化合物の製造中間体を短工程でかつ工業的に製造できる方法を見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、1-メチル-4-ピペリドンを経2級アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることにより、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、次いで、当該化合物をアルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法を提供する。

【0011】

本発明はまた、1-メチル-4-ピペリドンを経2級アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることを特徴とする、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法を提供する。

【0012】

本発明は更に、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることを特徴とする、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0013】

本発明の製造方法により、安価な原料を用い、短工程かつ効率よく、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示す有用化合物の中間体を製造することができ、本発明の製造方法は工業的に有用である。

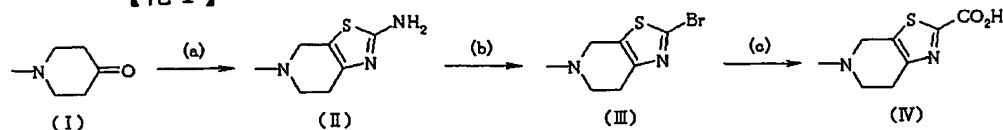
【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の製造方法を下記に示し、各工程について説明する。

【0015】

【化1】



【0016】

工程 (a) : 化合物 (I) を下記の溶媒に溶解し、触媒量の2級アミン存在下、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、化合物 (II) を得ることができる。化合物 (I) は、例えば、4-ピペリドンを経常法によりメチル化することによって製造することができる。

【0017】

シアナミドは、化合物 (I) 1モルに対して、1~2当量、好ましくは1当量使用する。硫黄粉末は、化合物 (I) 1モルに対して、1~2当量、好ましくは1当量使用する。2級アミンとしては、格別限定されず、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられるが、好ましくはピロリジンである。2級アミンは、触

媒量を添加すればよく、添加量は化合物 (I) 1モルに対して、0.01~1.2当量、好ましくは0.1~0.5当量、より好ましくは0.1当量である。

#### 【0018】

溶媒としては、反応に不活性であれば特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらの溶媒のうち、アルコール系溶媒が好ましく、2-プロパノールがより好ましい。

#### 【0019】

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、通常0℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは45℃~溶媒の沸点の範囲である。反応は、約1~24時間、好ましくは約2~5時間にわたり実質的に完了するまで行う。

#### 【0020】

化合物 (II) は、反応液から直接ろ過により結晶として単離することができるが、反応液に酸性化合物を加えることにより、塩として単離することもできる。「酸性化合物」とは、そのままではその水溶液が酸性を示す化合物を意味する。酸性化合物としては、シユウ酸、酢酸、安息香酸、p-ニトロ安息香酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸等の有機カルボン酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機スルホン酸；塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸などを用いることができる。これらの酸性化合物のうち、臭化水素酸が好ましい。

#### 【0021】

工程 (b)：化合物 (II) を臭化水素酸存在下、アルカリ金属の亜硝酸塩と反応させることにより、化合物 (III) を得ることができる。

#### 【0022】

アルカリ金属の亜硝酸塩としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸リチウムなどを用いることができるが、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。アルカリ金属の亜硝酸塩は、化合物 (II) 1モルに対して、1~3当量、好ましくは1.5当量使用する。

#### 【0023】

反応は、-20~100℃、好ましくは-5~15℃の温度範囲で、約1~36時間、好ましくは3~24時間にわたり実質的に完了するまで行う。

#### 【0024】

化合物 (III) は、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属水酸化物又はカルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムの水溶液を加えてアルカリ性（約pH 12~13）にした後、適当な溶媒で抽出し、減圧下濃縮することで単離することができる。

#### 【0025】

溶媒としては、特に限定されず、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチルエステル、酢酸イソプロピルエステル等の酢酸アルキルエステル系溶媒などが挙げられ、これらのうちで、芳香族炭化水素系溶媒が好ましく、トルエンがより好ましい。

#### 【0026】

更に、化合物 (III) は、適当な溶媒中に溶解して酸性化合物で処理することにより、その塩として単離することができる。酸性化合物としては、前記記載のものが挙げられるが、これらのうち、p-トルエンスルホン酸が好ましい。

#### 【0027】

溶媒としては、特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらのうち、アルコール系溶媒が好ましく、メタノール

ルがより好ましい。

#### 【0028】

工程(c): 化合物(III)を適当な溶媒中、アルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることにより、化合物(IV)を得ることができる。

#### 【0029】

反応は、2段階からなり、第1段階は、アルキルリチウムによりリチオ化する段階である。アルキルリチウムは、化合物(III)1モルに対して、1~2当量、好ましくは1~1.2当量使用する。アルキルリチウムとしては、n-ブチルリチウムが好ましい。反応温度は、-78℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは-78~0℃であり、反応は、数分~24時間、好ましくは数分~2時間にわたり実質的に完了するまで行う。

#### 【0030】

第2段階は、第1段階で得られたリチウム塩と炭酸ガスとの反応である。具体的には、上記のリチオ化後の反応液に、炭酸ガスを吹き込むか系内を炭酸ガス雰囲気下とする。反応温度は-78℃~溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは-78~0℃である。反応は数分~24時間、好ましくは数分~2時間にわたり実質的に完了するまで行う。本工程は、上記両段階とも窒素あるいはアルゴン等の不活性ガス雰囲気下で実施することが好ましい。

#### 【0031】

溶媒としては、反応に不活性であれば特に限定されず、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の鎖状あるいは環状飽和炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が挙げられ、これらの溶媒のうち、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

#### 【0032】

化合物(IV)は、反応液から直接ろ過によりリチウム塩として単離することができるが、リチウム塩は不安定であるため、リチウム塩を遊離のカルボン酸として、又は遊離のカルボン酸に適当な第二溶媒を加え、酸性化合物で処理することにより、その塩として単離することが好ましい。酸性化合物としては、前記記載のものが挙げられるが、塩酸が好ましい。

#### 【0033】

第二溶媒としては、特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらのうち、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはメタノールである。

#### 【実施例】

#### 【0034】

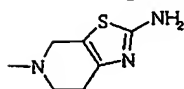
以下、製造例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら製造例に限定されるものではない。

#### 【0035】

製造例1: 2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン

#### 【0036】

#### 【化2】



#### 【0037】

50℃に加熱した1-メチル-4-ピペリドン (180.0g) の2-プロパノール (1.44L) 溶液に、シアナミド (67.0g) の2-プロパノール (360mL) 溶液および硫黄粉末 (51.0g) を順次添加した。触媒量のピロリジン (13.3mL) を添加し、50℃以上で2時間攪拌した後、室温に放冷して終夜攪拌した。氷水浴で10℃以下へ冷却し、同温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、2-プロパノール (540mL) で洗浄した。湿体を40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (209.9g) を得た。



## 【0038】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.86 (br, 2H), 3.47-3.46 (t, 2H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)

MS (FAB)  $m/z$ : 170 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

元素分析:  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ として、

理論値: C, 49.68; H, 6.55; N, 24.83; S, 18.95

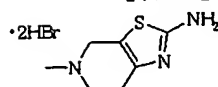
実測値: C, 49.70; H, 6.39; N, 24.91; S, 19.00

## 【0039】

製造例 2: 2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・二臭化水素酸塩

## 【0040】

## 【化3】



## 【0041】

1-メチル-4-ピペリドン (100.0g) を2-プロパノール (800mL) で室温下溶解後、温水浴で加熱し、内温50℃に昇温した。50℃でシアナミド (37.16g) の2-プロパノール (200mL) 溶液及び硫黄粉末 (28.34g) を順次添加した。触媒量のピロリジン (7.4mL) を添加し、50~64℃で1時間攪拌した後、室温に放冷した。48%臭化水素酸 (358.0g) を30~40℃で滴下後、氷水浴で10℃以下へ冷却し、同温で1時間30分攪拌した。析出した結晶をろ過し、2-プロパノール (500mL) で洗浄した。湿体を40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (258.2g) を得た。

## 【0042】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 4.45-4.53 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.20-4.26 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.91-3.18 (m, 2H)

元素分析:  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$ として、

理論値: C, 25.39; H, 3.96; Br, 48.27; N, 12.69; S, 9.69

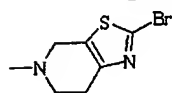
実測値: C, 25.54; H, 3.93; Br, 48.09; N, 12.62; S, 9.72

## 【0043】

製造例 3: 2-ブromo-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン

## 【0044】

## 【化4】



## 【0045】

2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (600.0g) を水 (6.0L) に懸濁した後、48%臭化水素酸 (4.2L) を5~15℃で滴下した。亜硝酸ナトリウム (367.2g) の水 (1.8L) 溶液を0~5℃にて1時間30分かけて滴下した後、30℃に昇温し、24時間攪拌した。5規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.0L) にて中和し、強アルカリ性 (pH 12.5) とした後、水層をトルエン (12.0L, 6.0L) で2回抽出した。トルエン層を併せて無水硫酸ナトリウム (1202.0g) で乾燥した後、不溶物をろ別し、母液を40℃で減圧下濃縮し、標題化合物 (557.6g) を得た。

## 【0046】

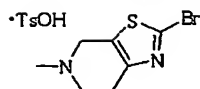
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.58-3.57 (t, 3H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

## 【0047】

製造例 4: 2-ブromo-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩

【0048】

【化5】



【0049】

2-ブromo-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (557.6g) をメタノール (3.9L) に溶解した。この溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (500.0g) のメタノール (1.7L) 溶液を30℃にて滴下した後、同温で1時間、10℃以下に冷却し、2時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、メタノール (1.1L) で洗浄後、40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (851.9g) を得た。

【0050】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.15 (br, 1H), 7.47-7.43 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.09-7.07 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.47 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$  として、

理論値: C, 41.48; H, 4.23; Br, 19.71; N, 6.91; S, 15.82

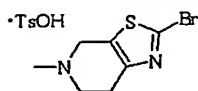
実測値: C, 41.52; H, 4.33; Br, 19.80; N, 6.99; S, 15.90

【0051】

製造例5: 2-ブromo-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩

【0052】

【化6】



【0053】

水 (250mL) と48%臭化水素酸 (175mL) の混合液に、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・二臭化水素酸塩 (50.01g) を室温下添加して懸濁させた。この懸濁液を内温10℃以下に冷却後、亜硝酸ナトリウム (15.63g) の水 (75mL) 溶液を内温を10℃以下に保ちながら、1時間30分かけて滴下した。10℃以下で20時間攪拌後、20℃以下に保ちながら10規定水酸化ナトリウム水溶液 (175mL) を滴下してアルカリ性にしたところ、溶液のpHは13.1であった。次いで、トルエン (375mL, 250mL) で2回水層を抽出し、以降の操作には併せたトルエン層の1/4を使用した。トルエン層を濃縮後、メタノール (43.8mL) で濃縮残渣を溶解した。ここに、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.03g) のメタノール (18.8mL) 溶液を室温で滴下後、10℃以下に冷却し、同温で1時間30分攪拌した。析出した結晶をろ過し、メタノール (18.8mL) で洗浄した。湿体を40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (9.05g) を得た。

【0054】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.15 (br, 1H), 7.47-7.43 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.09-7.07 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.47 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$  として、

理論値: C, 41.48; H, 4.23; Br, 19.71; N, 6.91; S, 15.82

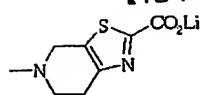
実測値: C, 41.54; H, 4.18; Br, 19.83; N, 7.03; S, 16.02

【0055】

製造例6: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・リチウム塩

【0056】

## 【化7】



## 【0057】

2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩 (490.0g) に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.45L) を加え室温下30分間攪拌した。トルエン (4.9L×2) で2回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウム (979.8g) にて乾燥した。不溶物をろ過し、母液を40℃以下で減圧下濃縮し、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (284.0g) を褐色油状物として得た。得られた2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (284.0g) を無水テトラヒドロフラン (2.84L) に溶解した後、系内をアルゴン雰囲気とした。n-ブチルリチウム (1.59mol/L n-ヘキサン溶液, 766mL) を-40~-30℃で滴下し、同温で1時間攪拌した。炭酸ガスを-40~-25℃で吸収させ、さらに炭酸ガス雰囲気下同温で1時間攪拌した。室温に昇温し、酢酸エチル (1.42L) を加えた。析出した固体をろ過し、酢酸エチル (0.85L) で洗浄し、40℃で減圧乾燥後粉碎し、標題化合物 (235.1g) を得た。

## 【0058】

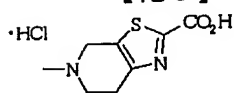
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.54 (s, 2H) , 2.65-2.85 (m, 4H) , 2.36 (s, 3H)

## 【0059】

製造例7: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩

## 【0060】

## 【化8】



## 【0061】

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・リチウム塩 (3.00g) に、1規定塩酸エタノール溶液 (36mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、エタノール (9mL) で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物 (2.76g) を得た。

## 【0062】

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ ppm: 4.82-4.88 (d, 1H, J=16.0Hz) , 4.51-4.57 (d, 1H, J=16.0Hz) , 3.88-3.96 (m, 1H) , 3.60-3.70 (m, 1H) , 3.22-3.33 (m, 2H) , 3.15 (s, 3H)

元素分析: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

理論値: C, 40.94; H, 4.72; N, 11.94; S, 13.66

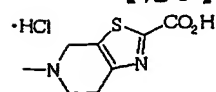
実測値: C, 40.51; H, 4.65; N, 11.79; S, 13.53

## 【0063】

製造例8: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩

## 【0064】

## 【化9】



## 【0065】

2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩 (40.00g) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (200mL) を室温下混合し、30分間攪拌した後、トルエン (400mL×2) で水層を2回抽出した。併せた有機層を5%食塩水 (200mL) で洗浄した。有機層を外温50℃以下で減圧下80mLまで濃縮した後、水分測定用に

サンプリングした（濃縮後溶液重量91.03g, サンプリング後溶液重量87.68g）。サンプリングした濃縮液の水分をカールフィッシャー水分計にて測定したところ、0.0231%（重量比）であった。サンプリング後の濃縮液を無水テトラヒドロフラン（231mL）に溶解した後、系内をアルゴン雰囲気下とした。内温を-30℃以下に冷却した後、n-ブチルリチウム（1.59mol/L n-ヘキサン溶液, 61.7mL）を内温を-30℃以下に保ちながら滴下し、さらに同温で1時間攪拌した。内温を-30℃以下に保ちながら炭酸ガスを吸収させ、さらに炭酸ガス雰囲気下で1時間攪拌した。内温を15℃に昇温した後、メタノール（193mL）を添加して析出した固体を溶解した。内温を20℃以下に保ちながら、濃塩酸（19.3mL）を滴下した。内温を10℃以下に冷却後、同温で1時間攪拌した。析出している結晶をろ過し、メタノール（58mL）で洗浄した。湿体を室温で減圧乾燥し、標題化合物（21.20g）を得た。

【0066】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 4.82-4.88 (d, 1H,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.51-4.57 (d, 1H,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)

MS (EI)  $m/z$ : 198 (M) $^+$

元素分析:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として、

理論値: C, 40.94; H, 4.72; Cl, 15.11; N, 11.94; S, 13.66

実測値: C, 40.83; H, 4.56; Cl, 14.81; N, 11.91; S, 13.87

【書類名】要約書

【要約】

【課題】安価な原料を用い、短工程かつ効率よく、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示す有用化合物の中間体の工業的製造方法を提供すること。

【解決手段】1-メチル-4-ピペリドンを経アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることにより、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、次いで、当該化合物をアルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-382382
受付番号	50301869930
書類名	特許願
担当官	第七担当上席 0096
作成日	平成15年11月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年11月12日

特願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 8 3 1 ]

1. 変更新月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号

氏 名

第一製薬株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/016874

International filing date: 12 November 2004 (12.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-382382  
Filing date: 12 November 2003 (12.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse